

Sensory renal nerves and hypertension

Citation for published version (APA):

Janssen, B. J. A. (1988). *Sensory renal nerves and hypertension*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Rijksuniversiteit Limburg. <https://doi.org/10.26481/dis.19881028bj>

Document status and date:

Published: 01/01/1988

DOI:

[10.26481/dis.19881028bj](https://doi.org/10.26481/dis.19881028bj)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY

The kidney is thought to play a key role in the regulation of body fluid homeostasis and blood pressure by controlling the excretion of water and electrolytes. The contribution of neural mechanisms to these processes has been recognized only recently. Studies in this field are mainly concerned with the functional significance of the efferent nerves which conduct information to the kidney. Little attention has been paid to the significance of nerve impulses arising from the kidney. The concept that the kidney is a sensor organ involved in circulatory control is currently gaining more support. The research described in this thesis has been performed to test the hypothesis that the kidney via its sensory or afferent nerves (ARN) influences effector mechanisms that play a key role in the regulation of body fluid homeostasis and blood pressure. A detailed introduction to this hypothesis can be found in chapter 1.

The functional significance of the ARN has been studied in rats via different approaches. The materials, techniques and methods that were applied are described in chapter 2. ARN impulse activity was recorded electrophysiologically during intrarenal infusions of bradykinin, adenosine and norepinephrine. It was shown (chapter 3) that ARN increase their firing rates when these agents are infused into the renal blood stream. The same local infusion method was applied to study the acute hemodynamic effects of activation of ARN in conscious unrestrained rats. In order to obtain information about the specificity of the ARN induced reflexes, the results were compared to those elicited by local infusion of the same agents into a side-branch of the superior mesenteric artery. It was found that for all agents applied, renal as well as mesenteric afferents (chapter 4), in general, evoke similar sympathetically mediated pressor responses. This indicates that the renal and mesenteric afferents share not only common reflex pathways but also a similar physiological function. It is suggested that these sensory nerves play a role in the maintenance of organ perfusion. Furthermore, it was hypothesized that a continuous activation of these reflexes could contribute to the mechanisms leading to hypertension. This latter hypothesis was tested by examining the hemodynamic effects of prolonged periods of intrarenal bradykinin infusions (chapter 5). Although blood pressure can be effectively elevated by this method, probably much longer infusion periods are needed to induce permanent changes in blood pressure.

In chapter 6, the influence of ARN on renal sodium excretion was examined during the transition from a period of normal to a period of low sodium intake in control rats as well as in rats which were subjected to surgical elimination of the ARN (ARN-x). The study revealed that ARN are not necessary in the maintenance of sodium balance at both intake levels, but that they are able to correct a short-lasting transient increase in sodium excretion. Chapter 7 describes the possible contributions of ARN dependent reflex mechanisms in the cardiovascular adaptations when urine flow is increased by diuretics. Denervation studies showed that ARN are not involved in the mechanisms that induce acute increases in renal and later increases in systemic vascular resistance when furosemide or acetazolamide was applied. The mechanisms of the acute increase in renal vascular resistance upon administration of these drugs is still unknown. The later generalized increase in vascular resistance was shown to be renin dependent.

The contribution of ARN to the development of hypertension in rats made hypertensive by chronic intrarenal norepinephrine infusions (chapter 8) and spontaneously hypertensive rats (chapter 9) was examined by ARN-x prior to the initiation of hypertension. ARN-x did not prevent nor attenuate the increase in blood pressure in the first model significantly. The results suggest that a concomitant activation of the renin-angiotensin system may have masked a possible role for ARN in the intrarenally norepinephrine-induced hypertensive rats. In SHR, afferent in contrast to efferent renal nerves are not essential to develop or maintain a high blood pressure. However, ARN-x affects the development of sympathetic function and baroreflex sensitivity. This suggests that these rats exhibit an imbalance between sensory sympatho-excitatory and baroreflex sympatho-inhibitory mechanisms. The causal link between these mechanisms in relation to spontaneous hypertension remains to be determined.

Finally, chapter 10 tries to combine all observations and to place them in one context, explaining how the kidney as a sensor organ is inter-related with effector mechanisms that control the circulation in physiological and pathophysiological states.

In de klassieke medische literatuur speelt de nier een sleutelrol in het konstant houden van de lichaamsvloeistoffen en de bloeddruk, doordat de nier de uitscheiding van water en zouten controleert. Recentelijk heeft men de invloed van nerveuze mechanismen op deze processen onderkend. Studies op dit terrein bespreken voor het merendeel de funktionele invloed van de informatie die door de efferente nierzenuwen van het centrale zenuwstelsel naar de nier geleid wordt. Het feit dat de nier ook afferente zenuwvezels bevat die signalen van de nier naar andere organen leiden, duidt er op dat de nier tevens een sensorfunctie heeft. In dit proefschrift wordt het konsept dat de nier als zodanig invloed heeft op mechanismen die de lichaamsvloeistoffen en de bloeddruk reguleren, nader uitgewerkt. In de algemene inleiding (hoofdstuk 1) is deze stellingname verder onderbouwd. De funktionele betekenis van de afferente renale zenuwen (ARN) is op verschillende manieren in ratten onderzocht. De materialen, technieken en methoden die hierbij toegepast worden, zijn beschreven in hoofdstuk 2.

ARN aktiviteit werd elektrofysiologisch gemeten gedurende intrarenale infusies van bradykinine, adenosine en noradrenaline. Het bleek (hoofdstuk 3) dat de vuurfrekwentie van deze zenuwpopulatie toenam, wanneer deze stoffen in de renale bloedstroom toegediend werden. Dezelfde lokale infusiemethode werd gebruikt om de akute hemodynamische effecten van een toegenomen ARN-aktiviteit in wakkere ratten te bestuderen. Om informatie te krijgen over de specificiteit van de opgewekte reflexen werden de resultaten vergeleken met de effecten die optraden tijdens lokale infusie van dezelfde stoffen in een mesenteriale arterie. Voor alle geteste stoffen bleek dat de renale en mesenteriale afferenten kwalitatief eenzelfde door het sympathisch zenuwstelsel gemedieerde bloeddrukstijging veroorzaakten. Dus renale en mesenteriale afferenten sluiten waarschijnlijk op dezelfde reflexbanen aan en dienen eenzelfde fysiologische functie. Men neemt aan dat deze sensorische zenuwen een rol spelen in het handhaven van de orgaandoorbloeding. Bovendien wordt verondersteld dat een continue aktivering van deze reflexen bij zou kunnen dragen tot de ontwikkeling van hoge bloeddruk. Deze laatste hypothese werd getest door de hemodynamische effecten van een intrarenaal bradykinine-infuus gedurende langere tijd te bestuderen (hoofdstuk 5). Hoewel de bloeddruk op deze manier effectief verhoogd kon worden, zijn de infusieperioden waarschijnlijk te kort geweest om blijvende veranderingen te veroorzaken in de bloeddruk.

In hoofdstuk 6 is de invloed van ARN op de renale zoutexcretie onderzocht tijdens de overgang van een periode van normale natriuminname naar een periode van een zeer geringe natriuminname in intacte ratten en ratten waarbij de ARN door chirurgisch ingrijpen verwijderd waren (ARN-x). De renale afferente zenuwen bleken niet noodzakelijk voor de handhaving van de natriumbalans op beide innamenivo's, maar waren in staat een in de overgangsfase kortstondige toename in de natriumexcretie te corrigeren.

Hoofdstuk 7 beschrijft de rol van ARN-afhankelijke reflexmechanismen bij kardiovaskulaire aanpassingen die plaatsvinden wanneer door diuretika de urineproductie sterk wordt verhoogd. Denervatiestudies lieten zien dat ARN niet betrokken zijn bij de mechanismen die een akute toename in de renale en latere toename in systemische vaatweerstand veroorzaken, wanneer furosemide en acetazolamide toegediend werden. Het mechanisme van de akute toename in de vasculaire weerstand van de nier na toediening van deze stoffen kon niet worden opgehelderd. De later optredende algemene vasokonstriktie bleek echter renine-afhankelijk te zijn.

De invloed van ARN op de ontwikkeling van hypertensie tijdens een kontinu intrarenaal infuus van noradrenaline wordt beschreven in hoofdstuk 8. ARN-x ratten vertoonden tijdens de intrarenale noradrenaline-infusies eenzelfde mate van bloeddrukstijging als intacte ratten. Het is echter mogelijk dat een aktivering van het renine-angiotensine systeem in dit model het effect van ARN-x op de bloeddruk versluiert heeft.

Afferente in tegenstelling tot efferente renale zenuwen bleken niet bij te dragen tot de ontwikkeling van hoge bloeddruk in spontaan hypertensieve ratten. De resultaten geven echter aan dat ARN-x wel de ontwikkeling van de sympathische aktiviteit en de baroreflexgevoeligheid beïnvloedt. Verondersteld wordt dat een disbalans tussen sensorische sympatho-excitatoire en baroreflex sympatho-inhibitoire mechanismen zou kunnen bijdragen tot de ontwikkeling van spontane hypertensie in dit model.

Hoofdstuk 10 tracht alle observaties in perspektief te plaatsen en beschrijft hoe de nier als sensor-orgaan betrokken is bij zowel fysiologische als pathofysiologische mechanismen die de cirkulatie reguleren.